

附件

化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性 评价申报资料要求（试行）

一、申报资料项目

（一）概要

- 1.历史沿革
- 2.批准及上市情况
- 3.自评估报告
- 4.临床信息及不良反应
- 5.最终确定的处方组成及生产工艺情况
- 6.生物药剂学分类

（二）药学研究资料

7. (2.3.P, 注：括号内为 CTD 格式的编号, 以下同) 制剂
药学研究信息汇总表
8. (3.2.P) 制剂药学申报资料
 - 8.1. (3.2.P.1) 剂型与产品组成
 - 8.2. (3.2.P.2) 产品再评价研究
 - 8.2.1. (3.2.P.2.1) 处方组成
 - 8.2.2. (3.2.P.2.2) 制剂再研发（适用于处方、工艺有改
变的品种）
 - 8.2.2.1. (3.2.P.2.2.1) 处方再研发
 - 8.2.2.2. (3.2.P.2.2.2) 工艺再研发

- 8.3. (3.2.P.3) 生产信息
 - 8.3.1. (3.2.P.3.1) 生产商
 - 8.3.2. (3.2.P.3.2) 批处方
 - 8.3.3. (3.2.P.3.3) 生产工艺和工艺控制
 - 8.3.4. (3.2.P.3.4) 关键工艺步骤和中间体的控制
 - 8.3.5. (3.2.P.3.5) 工艺验证和评价 (适用于工艺有改变的品种)
 - 8.3.6. (3.2.P.3.6) 临床试验/生物等效性 (BE) 样品的生产情况
- 8.4. (3.2.P.4) 原辅料的控制
- 8.5. (3.2.P.5) 制剂的质量控制
 - 8.5.1. (3.2.P.5.1) 质量标准
 - 8.5.2. (3.2.P.5.2) 分析方法
 - 8.5.3. (3.2.P.5.3) 分析方法的验证
 - 8.5.4. (3.2.P.5.4) 批检验报告
 - 8.5.5. (3.2.P.5.5) 杂质谱分析
 - 8.5.6. (3.2.P.5.6) 质量标准制定依据
- 8.6. (3.2.P.6) 对照品
- 8.7. (3.2.P.7) 包装材料
- 8.8. (3.2.P.8) 稳定性
 - 8.8.1. (3.2.P.8.1) 稳定性总结
 - 8.8.2. (3.2.P.8.2) 后续稳定性承诺和稳定性方案 (适用于处方、工艺有改变的品种)
 - 8.8.3. (3.2.P.8.3) 稳定性数据

(三) 体外评价

9.参比制剂

- 9.1.参比制剂的选择
- 9.2.基本信息
- 9.3.质量考察
- 9.4.溶出曲线考察
- 9.5.溶出曲线稳定性考察 (适用于理化性质不稳定品种)
- 10.质量一致性评价
 - 10.1.国内外质量标准收载情况比较
 - 10.2.关键质量属性研究
 - 10.3.参比制剂与被评价制剂的检验结果
- 11.溶出曲线相似性评价
 - 11.1.建立体外溶出试验方法
 - 11.2.批内与批间差异考察
 - 11.3.溶出曲线相似性比较结果
- (四) 体内评价
- 12. (2.5. P) 制剂临床试验信息汇总表
- 13.制剂临床试验申报资料
 - 13.1. (5.2) 临床试验项目汇总表
 - 13.2. (5.3) 生物等效性试验报告
 - 13.2.1. (5.3.1.2.1) 空腹生物等效性试验报告
 - 13.2.2. (5.3.1.2.2) 餐后生物等效性试验报告
 - 13.2.3. (5.3.1.4) 方法学验证及生物样品分析报告
 - 13.3. (5.3.5.4) 其他临床试验报告
- 14.参考文献及相关实验数据研究资料

二、申报资料项目说明

(一) 概要

1.历史沿革

说明同品种原研产品上市背景信息，包括品种治疗领域、国内外上市情况。

提供包括原研药或国际公认的同种药物以及仿制药的质量概况或文献资料来论证本品剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

2. 批准及上市情况

介绍批准的再评价品种 INN 名、通用名、商品名等名称以及上市后变更情况。

说明再评价品种具体的已上市信息。包括剂型、规格、批准时间（批准文号）、执行标准、标准号、有效期等内容，并提供相关的证明性文件。

简要说明本再评价品种自批准上市以来的生产销售、相关变更及质量稳定性情况，相关变更提供最新有效证明性文件。

3. 自评估报告

申请人应对此次一致性评价具体内容的相关研究进行全面论述。结合每项研究内容，对方工艺研究、关键步骤和中间体的控制、原辅料、包装材料进行分析，重点针对与参比制剂一致性相关的质量研究情况、体内评价研究结果等的分析，提出对本品种与参比制剂质量和疗效一致性的综合评价结果。

申请人应保证该品种研发过程及结果和申报资料的科学性、完整性和真实性。

4. 临床信息及不良反应

本品种的临床使用情况，主要不良反应，收集历年来生产企业统计的不良反应反馈情况，对于治疗窗狭窄的药物说明临床治疗安全窗口指数。

5. 最终确定的处方组成及生产工艺情况

再评价品种处方如有变更,应以文字或列表方式说明变更前、后处方组成主要变化及原因。列表方式的示例如下:

表 XX (注:表格依次编号,以下同):处方组成变化汇总

原研产品处方	变更前处方	变更后处方	主要变化及原因

工艺如有变化,应以文字或列表方式说明变更前、后生产工艺主要变化(包括批量、设备、工艺参数等的变化)及原因。列表方式的示例如下:

表 XX:生产工艺变化汇总

变更前生产工艺	变更后生产工艺	主要变化及原因

对于仅涉及工艺变化、未涉及处方变化的品种,也应列出制剂处方,并核实与已批准的处方的一致性。列表说明拟定处方组成及关键辅料的控制要素与现行原处方的差别及优势,以及与原研产品或参比制剂处方组成情况的异同及其依据。如无法提供原研产品或参比制剂具体信息可作相应说明。建议根据文献或专利信息资料,提供参比制剂处方组成以及生产工艺概述(例如湿或干法制粒、有无预处理等)。

列表说明拟定生产工艺及关键工艺要素与现行原工艺的差别及优势。如有关联变更,应说明关联变更的具体事项及变更理由。

6.生物药剂学分类

列表说明不同文献报道的生物药剂学分类,必要时可参照

《人体生物等效性试验豁免技术指导原则》进行相关的试验研究或验证。

表 XX:不同来源的生物药剂学分类

来源	分类情况
WHO 发布的 BCS 分类 (2005 年)	
NICHD 和 FDA 研究归纳的 BCS 分类 (2011 年)	
tsrlinc 网站的 BCS 分类	
BDDCS 分类	
.....	

(二) 药学研究资料

7. (2.3.P) 制剂药学研究信息汇总表

按照规定的格式和撰写要求 (见本附件所附《制剂 CTD 格式药学研究信息汇总表》), 提供制剂药学研究的主要信息综述资料, 并提供电子版。

8. (3.2.P) 制剂药学申报资料

8.1. (3.2.P.1) 剂型与产品组成

(1) 说明具体的剂型, 以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成, 列明各成分在处方中的作用, 执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 XX:处方 (单位剂量产品的处方组成)

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

(2) 说明产品所使用的包装材料或容器。

用流程图简要表述制剂工艺过程，并说明生产工艺关键点（如为包衣制剂，应说明包衣材料），及与参比制剂生产工艺的主要差异。

8.2. (3.2.P.2) 产品再评价研究

详细提供说明原研药或参比制剂的上市情况，并通过提供原研药或者参比制剂的质量概况在内的相关研究资料或文献资料，来论证本品剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

8.2.1. (3.2.P.2.1) 处方组成

8.2.1.1. (3.2.P.2.1.1) 原料药

参照《化学药物制剂研究的技术指导原则》，提供原料药的关键理化特性（如 BCS 分类、晶型、溶解度、粒度分布等）与制剂生产及制剂性能相关性，提供原料药和辅料相容性的研究资料。

8.2.1.2. (3.2.P.2.1.2) 辅料

详细说明辅料是否适合所用的给药途径及其每日安全用量，结合辅料在处方中的作用分析哪些性质会影响制剂的关键特性。如有变更，对变更处方后新增辅料的合理性进行分析。

8.2.2. (3.2.P.2.2) 制剂的再研发（适用于处方、工艺有改变的品种）

8.2.2.1. (3.2.P.2.2.1) 处方再研发

参照《化学药物制剂研究的技术指导原则》，提供处方改变的研发过程和确定依据，包括文献信息（如参比制剂的处方信息）、研究信息（包括处方设计，处方筛选和优化、处方确定等研究内容），辅料种类和用量选择的依据，分析辅料用量是否在常规用

量范围内，并重点说明处方组成的主要变更、原因以及支持变化的验证研究。

如生产中存在过量投料的问题，应提供过量投料的必要性和合理性的相关研究资料。

8.2.2.2. (3.2.P.2.2.2) 生产工艺再研发

提供详细的工艺研究资料（包括实验数据及图谱），重点描述生产工艺的主要变更（包括工艺类型和参数、批量、设备等的变化）及相关的支持性验证研究，包括生产工艺变更的基本思路、试验设计、考察指标和方法、试验结果等，以及与原研药或参比制剂的比较研究情况，批量放大过程中的调整等。

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于临床研究批、中试放大批、工艺验证批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批规模、用途（如用于稳定性试验或生物等效性试验等）、分析结果（例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标）。示例如下：

表 XX:批分析汇总

批号	生产日期	生产地点	批量	收率	样品用途	样品质量		
						含量	杂质	其他指标

表中所列批次的生产工艺如不一致，应在表格下另行说明各批次工艺的不同点。

如果仅涉及生产工艺的局部变更，应重点对变更内容进行研究和验证；如果涉及到生产工艺的整体变更，应对完整的生产工艺进行研究和验证。如果处方变更涉及工艺变更，也应提供完整

的工艺研究和验证资料。

结合变更情况,应重点阐述针对变更所进行的研究和验证工作及自我评价。包括关键步骤及其工艺参数的确定依据以及合理性分析;起始物料、中间体的及工艺参数控制的合理性、变更后生产工艺的合理性和可放大性、验证工作情况等。同时应阐述处方工艺变更前后生产规模、主要生产设备是否发生改变及其对产品质量的影响,如改变,应提供其生产能力、操作参数,说明是否适宜于大生产规模。

8.3. (3.2.P.3) 生产信息

8.3.1. (3.2.P.3.1) 生产商

生产商的名称(一定要写全称)、地址、电话、传真以及生产场所的地址、电话、传真等。上述信息应与申请表、证明文件、生产现场检查报告中的地址与生产线完全一致。

8.3.2. (3.2.P.3.2) 批处方

以表格的方式列出典型生产规模产品的批处方组成,列明各成分执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明并论证合理性。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 XX:典型生产批的处方

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用并最终去除的溶剂				

8.3.3. (3.2.P.3.3) 生产工艺和工艺控制

(1) 工艺流程图:以单元操作为依据,提供完整、直观、简洁的工艺流程图,其中应涵盖工艺步骤,各物料的加入顺序,

指出关键步骤以及进行中间体检测的环节。

(2) 工艺描述：以目前生产的最大批量（或改变处方后的注册批）为代表，按单元操作过程描述工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。在描述各单元操作时，应关注各关键步骤与参数。如原辅料的预处理、直接接触药品的内包装材料的清洗、原辅料的投料量（投料比）等。

生产工艺表述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

(3) 主要的生产设备：列表提供本品的实际生产线的主要生产设备的相关信息，如型号、操作原理、规格、正常的批量范围、生产厂、用于的工艺步骤等，并说明与现有最大批量的匹配性。示例如下：

生产设备名称	型号	正常批量范围	关键技术参数	生产厂	备注

如现有最大的生产批量所用主要生产设备与实际生产线的不一致，应提供相应的放大研究与验证的试验依据，以证明在实际生产线上能采用工艺验证报告或空白的批生产记录上的工艺稳定地生产出合格的药品。

(4) 现行生产规模及其依据：说明大生产的批量及其制定依据。如拟定的批量超出了目前生产的最大批量所用生产设备的正常批量范围，应提供放大研究的依据。制定依据包括处方工艺研究放大情况、验证情况、生产设备情况、临床试验/BE 试验样品情况等。

(5) 列表说明改变后生产工艺及关键工艺要素与现行原工

艺的差别及优势。

8.3.4. (3.2.P.3.4) 关键工艺步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。详细提供确定关键工艺步骤和参数的研究资料, 提供研究结果支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

关键工艺步骤	关键工艺参数	研究情况/确定依据

列出中间体的质量控制标准, 包括项目、方法和限度, 并提供必要的方法学验证资料。

8.3.5. (3.2.P.3.5) 工艺验证和评价 (适用于工艺有改变的品种)

工艺验证内容包括: 批号; 批量; 设备的选择和评估; 工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围; 分析方法; 抽样方法及计划; 工艺步骤的评估; 可能影响产品质量的工艺步骤及可接受的操作范围、关键工艺步骤和参数的确认等。研究中可采取挑战试验 (参数接近可接受限度) 验证工艺的可行性。

可提交上述资料, 也可在申报时仅提供工艺验证方案和空白的批生产记录样稿, 但应同时提交批准后对前三批商业生产批进行验证的承诺书。

验证方案、验证报告、批生产纪录等应有编号及版本号, 且应由合适人员 (例如质量及生产负责人等) 签署。

8.3.6. (3.2.P.3.6) 临床试验/生物等效性 (BE) 样品的生产情况

提供临床试验/BE 试验样品的批生产记录和自检报告的复

印件，包括相应的图谱。

8.4. (3.2.P.4) 原辅料的控制

提供原辅料的来源、相关证明文件以及执行标准。

表 XX:原辅料的信息

成分	生产商	批准文号	执行标准

明确其中的关键辅料，以及对原料药及关键辅料的关键质量属性控制情况。

如所用原辅料系在已上市原辅料基础上根据制剂需要精制而得，需提供精制工艺选择依据、详细的精制工艺及其验证资料、精制前后的质量对比研究资料、精制产品的内控标准及其起草依据。

如制剂生产商对原料药、辅料制定了内控标准，应分别提供制剂生产商的内控标准以及原料药/辅料生产商的质量标准。

提供原料药、辅料生产商的检验报告复印件以及制剂生产商对所用原料药、辅料的检验报告复印件。

提供是否有 BSE/TSE 风险的声明。

8.5. (3.2.P.5) 制剂的质量控制

应提供充分的试验资料与文献资料，证明仿制制剂的质量与参比制剂质量是一致的，仿制制剂的货架期标准是合理可行的，且不低于现行的技术指导原则与各国药典的要求。

8.5.1. (3.2.P.5.1) 质量标准

按下表提供质量标准的分析方法与限度(方法不必详细描述,可简述为 HPLC, 或中国药典方法等)。如具有放行标准和货架期标准, 应分别进行说明。

表 XX:质量标准比较

检查项目	方法(简述)	放行标准限度	货架期标准限度
性状			
鉴别			
降解产物			
溶出度			
含量均匀度/装量差异			
残留溶剂			
水分			
粒度分布			
微生物限度			
其他			
含量			

8.5.2. (3.2.P.5.2) 分析方法

提供质量标准中各项检查方法及筛选、优化过程, 并对其他药典收载的主要项目(如有关物质、溶出度、含量等)的方法列表进行比较。

在研究过程中, 如关键质控项目(如有关物质、溶出度、含量测定等)的分析方法有变更, 需说明方法来源及建立过程, 对变更后的方法进行验证, 通过数据说明变更后的方法适应于本品的检测, 并优于原检测方法。同时, 以变更前后的分析方法分别

对相同三批样品进行检测，比较检测结果的统计学差异，并进行相应分析讨论。

标准限度变更需提供充分依据，分析方法变更前后标准限度不具可比性时，即使限度数值不变，也需要提供限度确定的依据，包括文献依据和试验数据，以及近效期产品的检测结果。

8.5.3. (3.2.P.5.3) 分析方法的验证

按照《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》、《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》、《化学药物杂质研究技术指导原则》、《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》以及现行版《中华人民共和国药典》附录中有关的指导原则提供方法学验证资料，逐项提供，以表格形式整理验证结果，并提供相关验证数据和图谱。示例如下：

表 XX:有关物质检查方法——HPLC 法的建立

	检测条件	确定依据
色谱柱		
流动相		
波长		
检测时间		
已知杂质的控制方法		
...		

表 XX:有关物质检查方法学验证结果

项目	可接受标准	验证结果
专属性		辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；.....
线性和范围		应针对各特定杂质和主成分进行验证
定量限、检测限		应针对各特定杂质和主成分进行验证。 例如杂质 A 定量限为 3ng，检测限为 1ng...

准确度		针对各特定杂质进行验证
已知杂质控制方法		外标法、加校正因子的主成分自身对照法、不加校正因子的主成分自身对照法..... 校正因子、保留时间等
精密度		重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性		
耐用性		色谱系统耐用性、前处理（提取）稳定性
...		

8.5.4. (3.2.P.5.4) 批检验报告

提供不少于三批连续生产的验证批或生产批样品的检验报告。提供临床试验/BE 试验样品的检验报告。

8.5.5. (3.2.P.5.5) 杂质谱分析

以列表的方式列出产品中可能含有的杂质。分析杂质的产生来源，结合相关指导原则要求，对于已知杂质给出化学结构,并提供结构确证资料以及各杂质的控制限度。以表格形式整理，示例如下：

表 XX:杂质情况分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	杂质控制策略及/是否入质量标准

在最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

提供详细的降解途径与降解产物研究资料与图谱。应在对原

料药的降解途径与降解产物有充分了解的基础上,进行系统的降解途径与降解产物研究,明确说明本品的降解途径与降解产物。

8.5.6. (3.2.P.5.6) 质量标准制定依据

提供充分的依据(包括我国与ICH颁布的指导原则、各国现行版药典、原研厂同品种质量对比研究的结果等),证明质量标准制定的合理性,说明各项目设定的考虑,总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。

表 XX:拟定质量标准与可参考的同品种质量标准的比较

项目	拟定标准	ChP	USP	BP	现行原质量标准
性状					
鉴别					
检查	项目 1				
	项目 2				
	...				
含量测定					

重点项目可列出详细比较情况,如有关物质检查,包括检测方法、具体检测条件、系统适用性要求、已知杂质的定位定量方法和控制限度等。说明各项目设定的考虑,总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。

由于处方和工艺变更所产生新的、超出鉴定限度的杂质,应按照国家内外相关指导原则的要求作进一步的研究(包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等),并结合与原研药或参比制剂杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收载的对该特定杂质的限度要求,在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。详细提供以上研究的资料与图谱等。

8.6. (3.2.P.6) 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品(包括主成分对照品和杂

质对照品) 的相关资料。

药典对照品：应提供购买的证明资料、样品照片、标签复印件，并明确来源、批号、纯度等信息。

对于其他来源的外购对照品或者自制对照品，应提供相应的来源证明材料（或制备工艺、检验报告）、结构确证资料、质量标准、含量和纯度标定过程等。

8.7. (3.2.P.7) 包装材料

(1) 以表格的方式列出包装材料类型、来源及相关证明文件：

表 XX:包材类型、来源及相关证明文件

项目	包装材料(1)	包装材料(2)
包材类型 ^注		
包材生产商		
包材注册证号		
包材注册证有效期		
包材质量标准编号		

注：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

如铝塑泡罩包装，组成为：PVC/铝、PVC/PE/PVDC/铝、PVC/PVDC/铝；

复合膜袋包装，组成为：聚酯/铝/聚乙烯复合膜袋、聚酯/低密度聚乙烯复合膜袋。

表中包装材料 (1)、(2) 是指不同的包装材料。

提供包材的检验报告（可来自包材生产商或供应商）。

(2) 说明原研药或参比制剂使用的内包材，本品内包材是否与其一致，如不一致，应提供所用包材的支持性研究与文献依据。

(3) 如有处方工艺改变，详细提供本品与内包材相容性研究的资料，包括相容性试验的内容、每一项研究内容采用的试验设计、考察指标、检测方法及方法学验证、样品制备方法、试验

结果及对结果的分析等。相容性研究可以参考国内外相关指导原则进行。如未进行包材相容性研究，应说明理由，并提供充分的文献依据。

8.8. (3.2.P.8) 稳定性

有处方工艺改变的品种，提交申报资料时至少需提供三批中试规模^[注]及以上批次样品的 6 个月的加速试验和 12 个月的长期试验数据，样品的有效期和贮存条件将根据长期稳定性研究的情况最终确定。未改变处方工艺的品种，仅提供三批样品长期稳定性结果。

[注]中试规模的生产设备的操作原理与材质、原辅材料的质控要求、处方工艺及流程等均应与商业化生产一致，且批量至少为商业化生产规模的十分之一。

8.8.1. (3.2.P.8.1) 稳定性总结

总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，对于修改处方工艺的品种提出贮存条件和有效期。

(1) 试验样品

稳定性试验用样品应具有代表性，且至少应为中试规模及以上批次的样品。

表 XX:试验样品的相关信息

批 号			
规 格			
原料药来源及批号			
生产日期			
生产地点			
批 量			
内包装材料			

(2) 研究内容

表 XX:常规稳定性考察结果

项目		放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证
影响因素试验	高温				
	高湿				
	光照				
	其他				
	结论				
加速试验					
中间条件试验					
长期试验					
其他试验					
结论					

填表说明：

1) 影响因素试验中，尚需将样品对光照、高湿、高温之外的酸、碱、氧化和金属离子等因素的敏感程度进行概述，可根据分析方法研究中获得的相关信息，从产品稳定性角度，在影响因素试验的“其他”项下简述；影响因素试验的“结论”项中需概述样品对光照、温度、湿度等哪些因素比较敏感，哪些因素较为稳定，作为评价贮藏条件合理性的依据之一。

2) 稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，根据加速试验的结果，必要时应当增加中间条件试验。建议长期试验同时采用 $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{RH}$ 的条件进行，如长期试验采用 $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{RH}$ 的条件，则可不再进行中间条件试验。

“其他试验”是指根据样品具体特点而进行的相关稳定性研究，如注射剂进行的容器密封性试验等。

3) “分析方法及其验证”项需说明采用的方法是否为已验证并列入质量标准的方法。如所用方法和质量标准中所列方法不同,或质量标准中未包括该项目,应在上表中明确方法验证资料在申报资料中的位置,并在申报资料中说明原因,提供详细的分析方法及其验证资料,以证明该分析方法的可行性。

表 XX:使用中产品稳定性研究结果

项目	放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证	研究结果
多剂量包装产品开启后稳定性					
制剂与用药器具的相容性试验					
其他试验					

(3) 研究结论

总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果,对变化趋势进行分析,提出贮存条件和有效期,并与原研药或参比制剂及药典收载的同品种的要求进行比较,被评价品种的稳定性不得更差。示例如下:

	被评价品种	原研或参比制剂	药典品种
内包材			
贮藏条件			
有效期			
对说明书中相			

关内容的提示			
--------	--	--	--

8.8.2. (3.2.P.8.2) 后续稳定性承诺和稳定性方案

本部分内容适用于处方、工艺有改变的品种。应承诺对批准生产的前三批产品进行长期留样稳定性考察,并对每年生产的至少一批产品进行长期留样稳定性考察,如有异常情况应及时通知管理当局。

提供后续稳定性研究方案。

8.8.3. (3.2.P.8.3) 稳定性数据

详细提供稳定性考察的相关资料(包括样品的全检报告复印件、加速与长期留样时样品放置的具体地点及恒温柜编号、各时间点质量考察用样品的具体数量等),并以表格形式提供稳定性研究的具体结果,稳定性研究中的相关图谱可作为附件。色谱数据和图谱提交要求参见附件(色谱数据和图谱提交要求)。

(1) 影响因素试验(一批样品)

表 XX: 影响因素试验结果

批号:

批量:

规格:

考察项目	限度要求	光照试验 4500Lux(天)			高温试验 60°C(天)			高湿试验 90%RH(天)		
		0	5	10	0	5	10	0	5	10
性状										
单一杂质A										
单一杂质B										
总杂质										
溶出度										
含量										
其他项目										

(2) 加速试验(三批样品)

表 xx: 加速试验结果

(批号： 批量： 规格： 包装： 考察条件：)

考察项目	限度要求	时间 (月)				
		0	1	2	3	6
性状						
单一杂质A						
单一杂质B						
总杂质						
溶出度						
含量						
其他项目						

(3) 长期试验 (三批样品)

表 xx：长期试验结果

(批号： 批量： 规格： 包装： 考察条件：)

考察项目	限度要求	时间 (月)							
		(低/高)	0	3	6	9	12	18	24
性状									
单一杂质A									
单一杂质B									
总杂质									
溶出度									
含量									
其他项目									

详细提供对长期留样稳定性考察中出现的质量标准中未控制的超过鉴定限度的杂质所做的进一步研究(包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等)的资料与图谱等,并提供该杂质限度确定的充分依据(如与原研或参比制剂近效期产品的杂质谱对比研究资料、该杂质的安全性研究资料及现行版国内外药典收录的同品种对该特定杂质的限度要求等)。

(三) 体外评价

9.参比制剂

9.1.参比制剂的选择

按照《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》的要求，选择和确定参比制剂。

详述参比制剂选择、备案和审核确认情况，并根据查阅文献或专利信息资料，提供参比制剂处方组成以及生产工艺概述（尽可能了解其特殊的、关键的工艺技术）、辅料与内包材情况，以及对参比制剂的考察等。

9.2.基本信息

提供参比制剂的生产企业名称、批号、规格等，以附件形式提供获得途径以及相关证明性文件（包括官方网站的批准信息、药品说明书、购买发票、赠送证书以及参比制剂实样、标签图片等等）。

表 xx: 参比制剂信息表

药品通用名称			
英文名称		商品名	
剂型		规格	
包装规格			
持证公司及地址			
生产厂及地址			
首次上市国家及时间			
其他上市国家			
是否已进口中国:	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>	

	进口注册证号	
	首次批准进口的时间	
	注册标准号	
对照用原研药品：		
产品批号		
产品效期		
贮存条件		
数量		
备注		

9.3.质量考察

每个规格原则上应提供 3 批（至少 1 批）参比制剂的考察数据，考察与一致性评价紧密相关的关键质量属性，例如性状、晶型（原料）、水分、溶出度/释放度、含量、有关物质等（检验报告可列为附件）。以表格形式整理，示例如下：

表 xx：参比制剂质量考察研究结果

样品 关键项目	参比制剂		
	批号	批号	批号
性状			
有关物质			
溶出度/释放度			
含量			
.....			

应对参比制剂的批内、批间均一性进行考察，必要时可以平均值、标准偏差与仿制制剂进行相关统计分析，若仅提供 1 批参

比制剂考察数据, 视同申报单位认为该参比制剂不存在批间差异, 完全均匀。

9.4. 溶出曲线考察

每个规格的参比制剂原则上应提供 3 批样品的溶出曲线考察数据, 以考察其溶出行为的批内和批间均一性, 必要时可以平均值、标准偏差与仿制制剂进行相关统计分析。以表格形式整理, 示例如下:

表 xx: 参比制剂批内均一性考察结果 (批号:)

介质	时间点	参比制剂批内均一性 (n=12 粒、片/批)	
		平均值±SD	RSD%
介质 1	时间点 1(分)		
	时间点 2(分)		
		
介质 2	时间点 1(分)		
	时间点 2(分)		
		
介质 3	时间点 1(分)		
	时间点 2(分)		
		
介质 4	时间点 1(分)		
	时间点 2(分)		
		

表 xx: 参比制剂批间均一性考察结果 (n=3 批)

(RSD) 介质、时间点		参比制剂批间均一性			
		批号 1	批号 2	批号 3	RSD
介质 1	时间点 1(分)				
	时间点 2(分)				
				
介质 2	时间点 1(分)				

	时间点 2(分)				
				
介质 3	时间点 1(分)				
	时间点 2(分)				
				
介质 4	时间点 1(分)				
	时间点 2(分)				
				

9.5.溶出曲线稳定性考察

本部分内容适用于理化性质不稳定品种。

对有文献报道或者研究资料表明有光照、高湿、高温、氧化等条件下不稳定的品种，建议考察参比制剂溶出曲线稳定性，为实验室复核结果的重复性提供支持。

取一批参比制剂样品，以企业收到参比制剂的时间作为零时间点 (t_0)，置加速试验条件、长期试验条件或参比制剂说明书中的储存条件下，于零时间点后 1 月、2 月、3 月、6 月依次取样，并将每个取样时间点的溶出曲线结果与零时间点 (t_0) 比较，结果应相近，如有差异，应在方法误差可接受的范围内。如变化较大，应根据具体情况调整试验方法，并将相应的试验方法和注意事项与复核单位沟通，保证复核结果的一致。申报资料要求提交至少 3 个月加速试验和 3 个月长期试验的溶出曲线数据以及结论，以表格形式整理。

建议申报单位在长期试验条件下同时将参比制剂以及仿制制剂留样保存，直至药检机构复核试验结束或至有效期止。

10.质量一致性评价

10.1.质量标准比较

应提供充分的试验资料与文献资料，证明仿制制剂的质量与

已上市原研产品或参比制剂的质量是一致的, 仿制制剂的货架期标准是合理可行的。

表 xx: 现行版国内外药典质量标准收载情况。

检查项目	企业标准	中国药典	美国药典	英国药典	日本药典
性状					
鉴别					
有关物质					
溶出度/释放度					
含量均匀度/装量差异					
残留溶剂					
水分					
其他					
含量测定					
规格					

列出日本橙皮书及 FDA 溶出数据库溶出方法比较表, 包括日本橙皮书溶出曲线图, 示例如下:

溶出度方法	日本橙皮书	FDA 溶出数据库
参比制剂 (生产企业以及规格)		
方法 (桨法/篮法)		
溶出介质		
转速		
取样时间		

10.2. 关键质量属性研究 (影响一致性评价的关键参数)

通过开展药品质量研究, 找出被评价品种与参比制剂相比影

响质量和疗效一致性评价的关键参数，例如杂质分析、晶型等。

10.3 参比制剂与被评价制剂的检验结果

提供被评价制剂和参比制剂进行质量对比研究的资料及结果，以充分证明仿制制剂的质量与参比制剂质量的一致性。以表格形式整理，示例如下：

表 xx：仿制制剂与参比制剂整体质量对比研究结果

项目 \ 样品		参比制剂		仿制制剂		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
性 状	外观					
					
检 查	溶出度					
	有关物质					
	含量均匀度					
					
含量						

详细提供与参比制剂杂质比较研究的结果，可参照参比制剂的方法限度考察，以降解产物的量比较制剂稳定性的差异。以表格形式整理，示例如下：

表 xx：仿制制剂与参比制剂杂质对比研究结果

杂质含量 \ 样品		参比制剂		仿制制剂		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
检 查	杂质 A					
	杂质 B					
	杂质 C					
					

其他单个杂质					
总杂质					

明确是否有超出鉴定限度的新杂质，并按照国内外相关指导原则的要求对这些杂质进行必要的定性研究，新杂质含量不高于参比制剂质量标准或者各国药典标准中其他单个未知杂质限度。若各杂质含量高于参比制剂质量标准或者各国药典标准中其他单个未知杂质限度，应给予充分的合理解释。

11. 溶出曲线相似性评价

参照《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》和《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》，建立能客观反映制剂特点的溶出试验方法，应具有适当的灵敏度和区分力。

11.1. 建立体外溶出试验方法（含方法学验证）

可参考有关文献，了解药物的溶解度、渗透性、pKa 常数等理化性质，考察溶出装置、介质、搅拌速率和取样间隔期等试验条件，确定适宜的试验方法。

溶出度仪需满足相关的技术要求，参照《药物溶出仪机械验证指导原则》进行机械验证及性能验证试验，并提供验证数据。必要时，可对溶出仪进行适当改装，但需充分评价其必要性和可行性。

溶出试验一般推荐使用桨法或篮法，桨法转速通常选择每分钟 50—75 转，篮法转速通常选择每分钟 50—100 转。在溶出试验方法建立的过程中，转速的选择推荐由低到高。若转速超出上述范围或采用其他方法均应提供充分说明。

溶出介质的研究应根据药物的性质，充分考虑药物在体内的环境，选择多种溶出介质进行，必要时可考虑加入适量表面活性

剂、酶等添加物，但需充分评价其必要性和可行性。

应考察药物在不同 pH 值溶出介质中的溶解度，推荐绘制药物的 pH-溶解度曲线。

在确定药物主成分稳定性满足测定方法要求的前提下，推荐选择不少于 3 种 pH 值的溶出介质进行溶出曲线考察。对于溶解度受 pH 值影响大的药物，可能需要在更多种 pH 值的溶出介质中进行考察。

推荐使用的各种 pH 值溶出介质的制备方法详见《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》。

当采用 pH 7.5 以上溶出介质进行试验时，应提供充分的依据。水可作为溶出介质，但使用时应考察其 pH 值和表面张力等因素对药物及辅料的影响。

体外溶出曲线测定方法（含多个溶出介质）建立后，按照中国药典 2015 版四部附录〈9101〉药品质量标准分析方法验证指导原则进行必要的方法学验证，如：准确度、精密度、专属性、线性、范围和耐用性等。以表格形式整理验证结果，并提供相关验证数据和图谱（图谱可列入附件中）。示例如下：

表 xx：体外溶出曲线测定方法的方法学验证结果

项目	验证结果
专属性	采用 UV 法检测辅料干扰情况；采用 HPLC 法相邻色谱峰的分离情况
线性和范围	包含最低和最高溶出量进行考察
准确度	针对主药成分进行
精密度	重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性	不同溶出介质应分别考察主药成分稳定性

耐用性	应包括不同溶出仪之间结果差异考察
-----	------------------

在耐用性实验中,应考察溶出曲线测定方法在不同溶出仪器上的差异。列表表示同一批样品在不同溶出仪上的溶出数据,并比较溶出曲线的差异。示例如下:

表 xx: 耐用性结果

溶出仪器	时间点	溶出结果(%)	仪器之间结果差异
仪器 1 (品牌、型号、校验情况等)	时间点 1(分)		时间点 1:
	时间点 2(分)		
		时间点 2:
仪器 2 (品牌、型号、校验情况等)	时间点 1(分)	
	时间点 2(分)		
		
.....	时间点 1(分)		比较结论:
	时间点 2(分)		
		

11.2.批内与批间差异考察

仿制制剂每个规格需提供 3 批具有代表性的溶出曲线,分别考察溶出行为的批内均一性 (n=12 粒、片/批) 和批间均一性 (n=3 批)。以表格形式整理, 示例如下:

表 xx: 仿制制剂批内均一性考察结果 (批号:)

介质	时间点	仿制制剂批内均一性 (n=12 粒、片/批)	
		平均值±SD	RSD%
介质 1	时间点 1(分)		
	时间点 2(分)		
		
介质 2	时间点 1(分)		
	时间点 2(分)		
		
介质 3	时间点 1(分)		

	时间点 2(分)		
		
介质 4	时间点 1(分)		
	时间点 2(分)		
		

仿制制剂批间均一性考察结果 (n=3 批)

(RSD) 介质、时间点		仿制制剂批间均一性			
		批号 1	批号 2	批号 3	RSD
介质 1	时间点 1(分)				
	时间点 2(分)				
				
介质 2	时间点 1(分)				
	时间点 2(分)				
				
介质 3	时间点 1(分)				
	时间点 2(分)				
				
介质 4	时间点 1(分)				
	时间点 2(分)				
				

11.3. 溶出曲线相似性比较结果

按照《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》，比较仿制制剂与参比制剂的溶出曲线相似性结果。

溶出曲线相似性的比较，通常采用非模型依赖法中的相似因子 (f₂) 法。该法溶出曲线相似性的比较是将受试样品的平均溶出量与参比样品的平均溶出量进行比较，平均溶出量应为 12 片 (粒) 的均值。如采用其他方法进行比较 (如模型依赖法)，应提供充分的依据和说明。

(四) 体内评价

12. (2.5.P) 制剂临床试验信息汇总表。

具体内容要求见《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告》(国家食品药品监督管理总局通告 2016 年第 80 号)附件第二部分注册分类 4、5.2 类申报资料要求(试行)附件 4 制剂临床试验信息汇总表,并提供电子版。

13.制剂临床试验申报资料

具体内容和要求见《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告》(国家食品药品监督管理总局通告 2016 年第 80 号)文附件第二部分注册分类 4、5.2 类申报资料要求(试行)附件 5 制剂临床试验资料。

14.参考文献及相关实验研究资料

列出在研究过程中所涉及的所有参考文献,关键参考文献应提供原文(复印件或电子版 PDF 文件)。

相关实验研究资料主要包括样品检验报告,详细的溶出曲线数据、稳定性考察数据、液相色谱图、自拟方法的方法学研究数据等,以及体内评价结果的相关实验数据、报告等。

三、申报资料撰写说明

本申报资料项目及要求是参照《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告》(国家食品药品监督管理总局通告 2016 年第 80 号)中新注册分类 4、5.2 类化学药品申报资料的要求,并结合化学药品仿制药口服固体制剂一致性评价的特点和要求制定的,适用于化学药品口服固体制剂仿制药一致性评价工作研究资料的整理和申报,未尽事宜参照相关管理规定和技术指导原则。

申报资料的格式、目录及项目编号不能改变。在不同品种研

究的具体情况下,可能不需要提供某些项目的相关信息或研究资料,该项目的编号和名称也应保留,但应在该项目下注明“无相关研究内容”或“不适用”,也可简要说明不填写的理由。

其他关于申报资料中涉及到的参考文献、文字格式以及附件中色谱数据和色谱图的提交等各项要求,均参照《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告》(国家食品药品监督管理总局通告 2016 年第 80 号)附件中申报资料撰写说明的要求。

附

制剂 CTD 格式药学研究信息汇总表

2.3.P.1 剂型与产品组成

说明具体的剂型,以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成,列明各成分在处方中的作用,执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 xx (注:依次编号,下同):单位剂量产品的处方组成

成分	用量	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂			

说明产品所使用的包装材料或容器。

2.3.P.2 产品再评价研究

结合原研药或者参比制剂的质量概况(QTPP),简要说明产品再评价目标,包括剂型、规格的选择依据,以及处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

2.3.P.2.1 处方组成

2.3.P.2.1.1 原料药

简要分析与制剂生产及制剂性能相关的原料药的关键理化特性(如晶型、溶解性、粒度分布等)及其来源和质量标准要求。

简要说明原料药和辅料的相容性试验结果。详细信息参见申报资料 3.2.P.2.1.1 (注明页码)。

2.3.P.2.1.2 辅料

简述辅料种类和用量选择的试验和/或文献依据。详细信息参见申报资料 3.2.P.2.1.2（注明页码）。

2.3.P.2.2 制剂的再研发（适用于处方工艺有改变的品种）

2.3.P.2.2.1 处方再研发

简述处方研究的主要内容。包括处方改变的基本思路，试验设计、考察指标和方法，试验结果，与原研药或参比制剂的比较研究情况，处方的放大和调整等。示例如下：

某普通片剂的处方研究小结：调研情况表明，本品原处方组成与原研产品存在较大差异，为确保其质量与疗效的一致性，参考原研药说明书、原辅料相容性试验情况、相关生产经验等，确定了辅料的种类和用量范围，以××××为指标，采用××××方法，对××××的种类和用量进行了比较筛选，对××××处方进行了研究，以原研药为对照药，结果显示××××，根据以上研究确定了初步的处方；在以上研究基础上，进行了影响因素稳定性考察，与原研药进行了××××的质量对比；在批量放大过程中，对××××进行了调整，确定了最终处方。

以列表方式说明不同开发阶段（小试、中试、大生产）处方组成的变化、原因以及支持变化的验证研究。示例如下：

表 xx：再评价产品处方组成变化汇总

小试处方	中试处方	大生产处方	主要变化及原因	支持依据

如有过量投料，提供过量投料的必要性和合理性依据。

2.3.P.2.2.2 生产工艺再研发

综述生产工艺改变研究与放大的主要过程、主要内容与关键点。包括生产工艺改变的基本思路、试验设计、考察指标和方法、试验结果，与原研药或参比制剂的比较研究情况，批量放大过程中的调整等。示例如下：

某普通片剂的生产工艺研究小结：根据原研产品说明书中××××等辅料信息，结合原料药××××等理化性质，参考××××文献，结合自身生产经验和设备情况，选择××××工艺进行研究；小试研究时，在××××试验基础上，结合生产经验，确定××××等生产工序的参数控制；根据小试工艺研究结果，结合生产设备的大生产经验，对以下工序和设备...进行了放大生产研究，确定××××等生产工序的参数控制；对放大生产样品的××××等主要质控项目进行了测定，与原研药进行了××××的比较研究，通过××××考察了放大生产工艺的稳定性，确定最终生产工艺。

以列表方式说明从小试到中试直至放大生产过程的变化（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及相关的支持性验证研究。示例如下：

表 xx：生产工艺变化汇总

小试工艺	中试工艺	大生产工艺	主要变化	支持依据

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于临床研究批、中试放大批、工艺验证批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批规模、用途（如用于稳定性试验，用于生物等效性试验等）、分析结果（例如有关物质、溶出度以及其他主要质量

指标)。示例如下:

表 xx: 批分析汇总

批号	生产日期	生产地点	规模	收率	样品用途	样品质量		
						含量	杂质	其他指标

详细内容参见申报资料 3.2.P.2.2 (注明页码)。

2.3.P.3 生产

2.3.P.3.1 生产商

生产商的名称 (一定要写全称)、地址、电话、传真以及生产场所的地址、电话、传真等。

2.3.P.3.2 批处方

以表格的方式列出生产规模产品的批处方组成, 列明各成分执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明并论证合理性。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 xx: 生产规模产品的处方组成

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制

(1) 工艺流程图: 提供完整、直观、简洁的工艺流程图。

(2) 工艺描述: 以目前生产的最大批量 (或改变处方后的注册批) 为代表, 按单元操作过程简述工艺 (包括包装步骤), 明确操作流程、工艺参数和范围。

(3) 主要的生产设备: 列表提供本品的实际生产线的主要

生产设备的相关信息，如型号、操作原理、规格、正常的批量范围、生产厂、用于的工艺步骤等，并说明与现有最大批量的匹配性。如不匹配，应提供充分的依据。示例如下：

表 xx：主要的生产设备

生产设备名称	型号	正常批量范围	关键技术参数	生产厂	备注

(4) 现行生产规模及其依据：说明大生产的批量及其制定依据。

(5) 列表说明拟定生产工艺及关键工艺要素与现行原工艺的差别及优势。

详细内容参见申报资料 3.2.P.3.3（注明页码）。

2.3.P.3.4 关键工艺步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。简要说明关键步骤确定以及工艺参数的研究情况和确定依据。示例如下：

表 xx：关键工艺步骤和参数及确定

关键工艺步骤	关键工艺参数	研究情况/确定依据

列出中间体的质量控制标准。详细内容参见申报资料 3.2.P.3.4（注明页码）。

2.3.P.3.5 工艺验证和评价（适用于工艺有改变的品种）

简述工艺验证方案主要内容，包括拟验证的时间、地点、批次、批量、验证的主要内容（关键工艺参数的验证情况），具体的生产线及主要设备，验证的可接受标准。验证方案、验证报告、

批生产纪录等应有编号及版本号，且应由合适人员（例如 QA、QC、质量及生产负责人等）共同签署。

详细内容参见申报资料 3.2.P.3.5（注明页码）。

2.3.P.3.6 临床试验/生物等效性（BE）试验样品的生产情况
简要说明临床试验/BE 试验样品的生产情况：批号、生产时间、生产地点与生产线、批量。

临床试验/BE 试验样品的处方、工艺、生产线均应与商业化生产一致。

2.3.P.4 原辅料的控制

表 xx：原辅料控制相关信息

成分	生产商	批准文号	执行标准

2.3.P.5 制剂的质量控制

2.3.P.5.1 质量标准

按下述表格方式简要提供质量标准的方法及限度。如具有放行标准和货架期标准，应分别进行说明。质量标准详细信息参见申报资料 3.2.P.5.1（注明页码）。

表 xx：质量标准

检查项目	方法(列明方法编号)	放行标准限度	货架期标准限度
性状			
鉴别			
降解产物			
溶出度			

含量均匀度/装量差异			
残留溶剂			
水分			
粒度分布			
微生物限度			
其他			
含量			

2.3.P.5.2 分析方法

简述各主要质量控制项目（有关物质、残留溶剂、含量等）的分析方法及其优选、确定的过程，列明各色谱方法的色谱条件：降解产物、残留溶剂、含量等，列明溶出度检查的溶出条件、定量方法等，并对其他药典收载的主要项目（如有关物质、溶出度、含量等）的方法列表进行比较。

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.2（注明页码）。

2.3.P.5.3 分析方法的验证

以表格形式逐项总结验证结果。示例如下：

表 xx：有关物质检查方法学验证结果

项目	可接受标准	验证结果
专属性		辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；……
线性和范围		针对已知杂质进行
定量限、检测限		
准确度		针对已知杂质进行
精密度		重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性		
耐用性		色谱系统耐用性、萃取（提取）稳健性

有关物质分析方法的验证应在杂质谱分析（包括降解途径与降解产物分析）的基础上，采用拟控制杂质的对照品进行验证，

以充分证明该方法确实能有效地检出相应的杂质。

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.3 (注明页码)。

2.3.P.5.4 批检验报告

提供三个连续验证批或生产批 (批号:) 和临床试验/BE 试验样品的检验报告情况小结。示例如下:

表 xx: 批检验结果

项目	xxxxx批	xxxxx批	xxxxx批	临床试验/BE 试验样品

2.3.P.5.5 杂质谱分析

以列表的方式列明产品中可能含有的杂质。可以结合原料药的杂质概况和控制情况、处方工艺情况、降解途径和降解产物研究结果、稳定性特点、国内外药典、同品种质量控制参考文献等, 进行杂质谱分析。由于处方、工艺改变引入新的辅料和杂质, 应在处方工艺变更后, 对方法的适用性重新进行验证, 列出方法学研究情况。示例如下:

表 xx: 杂质情况分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否定入质量标准

对最终质量标准中是否控制的杂质以及控制的限度应提供依据。

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.5 (注明页码)。

2.3.P.5.6 质量标准制定依据

简述质量标准制定依据, 包括各检测项目的是否纳入质量标准的依据、限度的制定依据。列出各检测项目, 示例如下:

表 xx: 拟定质量标准及比较

项目	拟定标准	ChP	USP	BP	现行原质量标准
性状					
鉴别					
检查	项目 1				
	项目 2				
	...				
含量测定					

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.6 (注明页码)。

2.3.P.6 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品 (包括主成分对照品和杂质对照品) 的相关资料。

对于药典对照品, 应明确来源、批号、纯度等信息。

对于其他来源的外购对照品或者自制对照品, 应明确来源、批号、含量, 并简述纯度标定过程等。

2.3.P.7 包装材料

简要说明本品所用内包材的相关信息与选择依据, 并说明原研药所用的内包材是否一致。如不一致, 应提供充分的依据。

以表格的方式列出包装材料类型、来源及相关证明文件:

表 xx: 包装材料

项目	包装材料(1)	包装材料(2)
包材类型 ^注		
包材生产商		
包材注册证号		
包材注册证有效期		

包材质量标准编号		
----------	--	--

注：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

如有处方工艺改变，提供本品与内包材相容性研究的小结，包括相容性试验的内容、考察指标、检测方法、试验结果及对结果的分析等。如未进行包材相容性研究，应提供充分的依据。

详细信息参见申报资料 3.2.P.2.3（注明页码）。

2.3.P.8 稳定性

2.3.P.8.1 稳定性总结

有处方工艺改变的品种，提交申报资料时至少需提供三批中试规模^[注]及以上批次样品的 6 个月的加速试验和 12 个月的长期试验数据，样品的有效期和贮存条件将根据长期稳定性研究的情况最终确定。未改变处方工艺的品种，仅提供三批样品长期稳定性结果。

[注]:中试规模的生产设备的操作原理与材质、原辅材料的质控要求、处方工艺及流程等均应与商业化生产一致，且批量至少为商业化生产规模的十分之一。

(1) 列表表示试验样品信息，示例如下：

表 xx：稳定性试验样品

批 号			
规 格			
原料药来源及批号			
生产日期			
生产地点			
批 量			
内包装材料			

(2) 研究内容

表 xx：常规稳定性考察结果

项目		放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证
影响因素试验	高温				
	高湿				
	光照				
	其他				
	结论				
加速试验					
中间条件试验					
长期试验					
结论					

表 xx：使用中产品稳定性研究结果

项目	放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证	研究结果
多剂量包装产品开启后稳定性					
制剂与用药器具的相容性试验					
其他试验					

(3) 研究结论

基于目前稳定性研究结果，拟定包装材料、贮藏条件和有效期如下：

表 xx：稳定性研究结论

内包材	
贮藏条件	
有效期	
对说明书中相关内容的提示	

2.3.P.8.2 后续稳定性承诺和稳定性方案（适用于处方、生产工艺有改变的品种）

简述后续稳定性承诺的主要内容，并提供稳定性考察方案。

详细信息参见申报资料 3.2.P.8.2 (注明页码)。

2.3.P.8.3 稳定性数据

简述稳定性研究情况，列表提供主要研究结果。示例如下：

表 xx：稳定性研究结果

考察项目	方法及限度 (要求)	试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0 至 18 月考察期间，各时间点均符合规定
降解产物	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，其他单一杂质不得过 0.1%，总杂质不得过 0.8%	在 0 至 18 个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，单一杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势
溶出度	45min 不低于 80%	在 0 至 18 个月考察期间，各时间点均符合规定，未显示出明显的变化趋势
含量	HPLC 法，95.0% — 105.0%	在 0 至 18 个月考察期间，含量变化范围为 99.8% (最低值) 至 101.2% (最大值)，未显示出明显的变化趋势

应明确长期留样稳定性考察中，当有质量标准中未控制且超过鉴定限度的杂质，应按照国家内外相关指导原则的要求作进一步的研究（包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等），并结合与原研产品或参比制剂杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求，在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。

详细信息参见申报资料 3.2.P.8.3 (注明页码)。

填写说明及要求

本表中的信息是基于申报资料的抽提,各项内容和数据应与申报资料保持一致,并在各项下注明所对应的申报资料的项目及页码,并提供电子版。本表的格式、目录及项目编号不能改变,即使在不同品种研究的具体情况下,可能不需要提供某些项目的相关信息或研究资料,但该项目编号和名称也应保留,可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。对于以附件形式提交的资料,应在相应项下注明“参见附件(注明附件中的页码)”。

本附件资料填写要求同申报资料中的各项要求。